MONOGRAPHIE DE PRODUIT

# [Pr]COMBIVENT® UDV

Bromure d'ipratropium (monohydraté) et salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)
Solution pour inhalation

Chaque flacon monodose (UDV) renferme 0,5 mg de bromure d'ipratropium (bromure d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sulfate de salbutamol) dans 2,5 mL

BRONCHODILATATEUR

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington, Ontario
L7L 5H4

Date de révision :
7 mai 2014

N° de contrôle : 172598

Combivent® est une marque déposée utilisée sous licence par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

CCDS 0204-04

**Table des matières**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3**
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....14
SURDOSAGE.....15
MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....23

**PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....24**
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....24
ÉTUDES CLINIQUES.....25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....26
TOXICOLOGIE.....28
RÉFÉRENCES.....37

**RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR.....39**

# [Pr]COMBIVENT® UDV

(Solution de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation / Teneur | Ingrédients non médicinaux |
|---|---|---|
| Inhalation | Solution<br>Chaque flacon monodose (UDV) renferme 0,5 mg de bromure d'ipratropium (bromure d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sulfate de salbutamol) dans 2,5 mL | chlorure de sodium, acide chlorhydrique et eau purifiée<br>*Voir la section Présentation, composition et conditionnement.* |

### INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

La solution pour inhalation COMBIVENT UDV (bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol) est indiquée pour le traitement du bronchospasme associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

**Enfants :**

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. COMBIVENT UDV n'est pas indiqué chez cette population de patients.

**Patients âgés :**

Les patients âgés peuvent utiliser COMBIVENT UDV à la dose recommandée.

### CONTRE-INDICATIONS

- COMBIVENT UDV est contre-indiqué chez les patients souffrant de tachyarythmies cardiaques, de myocardiopathie obstructive hypertrophique, et chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux composants du produit, ou à l'atropine ou aux dérivés d'atropine. Pour la liste complète des ingrédients, consulter la section PRÉSENTATION,

COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Le contenu des flacons monodose est destiné à l'inhalation seulement au moyen d'un dispositif de nébulisation approprié et ne devrait pas être administré par voie orale ni parentérale.**
Il est recommandé d'administrer la solution nébulisée de COMBIVENT UDV au moyen d'un embout buccal. S'il faut absolument utiliser un masque de nébulisation, celui-ci doit être bien ajusté au visage du patient.

Les patients devraient éviter de vaporiser COMBIVENT UDV dans les yeux. Des cas isolés de complications oculaires (c.-à-d. mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome et douleur oculaire) ont été rapportés lorsque le bromure d'ipratropium en aérosol, administré seul ou en association avec un agoniste des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, a été vaporisé dans les yeux. Les patients présentant une douleur ou un gêne oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou des images colorées devraient consulter immédiatement un médecin.

Dans les conditions suivantes, COMBIVENT UDV ne devrait être utilisé qu'après l'évaluation minutieuse des avantages par rapport aux risques : diabète sucré non maîtrisé, infarctus du myocarde récent et/ou trouble organique cardiaque ou vasculaire grave, hyperthyroïdie, phéochromocytome, risque de glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate, rétention urinaire. Il faut faire preuve de prudence avec les patients souffrant d'insuffisance coronaire, d'arythmies et d'hypertension, de troubles convulsifs et avec ceux qui répondent habituellement aux amines sympathomimétiques. Des décès ont été rapportés par suite de l'abus d'amines sympathomimétiques en inhalation, mais la cause exacte des décès est inconnue.

Le patient doit être avisé de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement. De plus, le patient devrait être avisé de consulter un médecin en cas de réponse sous-optimale au traitement. Si des doses de COMBIVENT UDV supérieures à celles recommandées sont nécessaires pour maîtriser les symptômes, le traitement du patient devrait être réexaminé.

L'administration concomitante de COMBIVENT UDV et d'autres agents sympathomimétiques n'est pas recommandée étant donné que cette association peut entraîner des effets cardiovasculaires délétères.

En raison de son contenu en salbutamol, l'administration de COMBIVENT UDV peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances non médicinales destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

### Carcinogenèse et mutagenèse

Données sur les animaux seulement (voir la section TOXICOLOGIE).

**Système cardiovasculaire**

Les patients souffrant de cardiomyopathie hypertrophique devraient être surveillés étroitement, étant donné qu'ils peuvent présenter une augmentation du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte causant une surcharge au niveau du ventricule gauche.

Les agents sympathomimétiques tels que COMBIVENT UDV peuvent occasionner des symptômes et/ou des effets cardiovasculaires chez certains patients, effets mesurés par le pouls, la tension artérielle. Des données de pharmacovigilance et d'articles publiées ont révélé des cas rares d'ischémie myocardique associés au salbutamol, l'un des composants de COMBIVENT UDV. De plus, les agents bêta-adrénergiques tels que le salbutamol, peuvent causer des changements à l'électrocardiogramme (ECG) notamment un applatissement de l'onde T, une prolongation de l'intervalle QTc et une dépression du segment ST. Par conséquent, COMBIVENT UDV devrait être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, surtout d'insuffisance coronaire, d'arythmies cardiaques et d'hypertension. On devrait aviser les patients souffrant d'une maladie cardiaque sous-jacente grave (p. ex., cardiopathie ischémique, tachyarythmie ou insuffisance cardiaque grave) et recevant COMBIVENT UDV pour traiter une maladie respiratoire de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur thoracique ou d'autres symptômes d'aggravation de la maladie cardiaque. On doit évaluer avec précaution les symptômes de dyspnée et de douleur thoracique, puisque ces symptômes peuvent avoir une cause respiratoire ou cardiaque.

**Système endocrinien et métabolisme**

Comme c'est courant avec les autres agents bêta-adrénergiques, le salbutamol peut provoquer des changements métaboliques réversibles; ceux-ci sont plus prononcés durant les perfusions du médicament et comprennent de l'hyperglycémie et de l'hypokaliémie.

Une hypokaliémie possiblement grave a été rapportée et peut être aggravée par l'hypoxie. L'hypokaliémie accroîtra la prédisposition aux arythmies cardiaques des patients traités à la digitale. Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques du potassium dans ces cas.

Des doses intraveineuses élevées de salbutamol peuvent aggraver un diabète sucré déjà existant et peuvent provoquer une acidocétose.

La pertinence de ces observations quant à l'utilisation de COMBIVENT UDV est inconnue.

**Appareil gastro-intestinal**

Les patients atteints de fibrose kystique peuvent être plus prédisposés aux troubles du transit intestinal.

**Système immunitaire**

Des réactions d'hypersensibilité, y compris urticaire, œdème de Quincke, éruption, bronchospasme, anaphylaxie et œdème oropharyngé, peuvent survenir après l'administration du bromure d'ipratropium ou du sulfate de salbutamol. Lors d'études cliniques et après la commercialisation de produits à base d'ipratropium, des réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, prurit, œdème de Quincke de la langue, des lèvres et du visage, urticaire (y compris urticaire géante), laryngospasme et réactions anaphylactiques, ont été rapportées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Si une telle réaction se produit, le traitement par COMBIVENT UDV devrait être interrompu sur le champ et un autre traitement devrait être considéré (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Ophtalmologie**

S'assurer que le masque du nébuliseur est bien adapté au visage du patient et que la solution nébulisée n'entre pas en contact avec les yeux. Chez les patients souffrant de glaucome ou de chambres antérieures étroites, l'administration par nébuliseur d'une solution concomitante de bêta$_2$-agoniste/ATROVENT devrait être évitée à moins de prendre certaines mesures (p. ex., l'utilisation de lunettes de natation ou l'utilisation d'un nébuliseur avec embout buccal) afin d'assurer que la solution nébulisée n'entre pas en contact avec les yeux. Des cas isolés de manifestations oculaires (c.-à-d. mydriase, augmentation de la pression intra-oculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été rapportés lorsque le bromure d'ipratropium, nébulisé seul ou en association avec une solution de bêta$_2$-agoniste, est entré en contact avec les yeux. L'apparition de douleur oculaire, de vision trouble, de halos visuels ou d'images colorées en association avec des yeux rouges dus à une congestion conjonctivale et un œdème cornéen peut être un signe d'aggravation d'un glaucome à angle fermé. Dans le cas de glaucome ou d'aggravation du glaucome, le traitement standard pour cette affection devrait être administré (un traitement par gouttes myotiques doit être instauré et le patient doit consulter un spécialiste immédiatement).

**Appareil respiratoire**

Un bronchospasme paradoxal grave et possiblement mortel a été rapporté par des patients recevant des bêta$_2$-agonistes. Le cas échéant, le traitement par COMBIVENT UDV devrait être interrompu immédiatement et un autre traitement devrait être instauré.

**Rétention urinaire**

COMBIVENT UDV peut causer une rétention urinaire. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque ce médicament est administré à des patients souffrant d'hyperplasie de la prostate ou d'une obstruction du col de la vessie.

**Populations spéciales**

**Femmes enceintes :**
Aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de COMBIVENT UDV chez des femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec COMBIVENT UDV. Cependant, le sulfate de salbutamol s'est avéré tératogène chez des souris et des lapins. COMBIVENT UDV ne devrait être utilisé durant la grossesse que si le bienfait possible justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Le salbutamol, composant de COMBIVENT UDV, s'est révélé tératogène chez les souris lorsque des doses correspondant à 14 fois la dose d'aérosol pour les humains; 5 fois la dose d'inhalation pour les humains; 0,2 fois la dose orale maximum pour les humains (enfant de 21 kg); 0,4 fois la dose orale maximum pour les humains et des doses correspondant à la dose de nébulisation pour les humains ont été administrées.

Pour ce qui est du bromure d'ipratropium, des études précliniques n'ont démontré aucun effet embryotoxique ni tératogène par suite de l'inhalation ou de l'administration intranasale de doses considérablement supérieures aux doses recommandées chez l'humain. Quant au sulfate de salbutamol, des études précliniques ne portant pas sur l'inhalation du produit ont révélé qu'il n'y avait aucun effet nocif direct ou indirect, sauf si la dose quotidienne maximale recommandée chez les humains était dépassée (voir la section TOXICOLOGIE).

L'innocuité de COMBIVENT UDV durant la grossesse n'a pas été établie. L'effet inhibiteur de COMBIVENT UDV sur la contraction utérine devrait être pris en considération. Les avantages de l'administration de COMBIVENT UDV chez la patiente enceinte, ou soupçonnée de l'être, doivent être jugés comparativement aux risques possibles encourus par le fœtus. Les précautions habituelles relatives à l'emploi de médicaments durant la grossesse, surtout durant le premier trimestre, devraient être mises en pratique.

Des doses élevées de salbutamol, administrées par voie intraveineuse, peuvent inhiber les contractions utérines. Bien que cet effet soit extrêmement improbable par suite de l'administration de préparations en inhalation, il ne devrait pas être négligé.

Certains rapports mentionnent que l'administration orale de salbutamol a retardé le travail avant terme. Il n'existe actuellement aucune étude bien contrôlée prouvant que le salbutamol puisse interrompre le travail avant terme ou prévenir le travail à terme. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en administrant COMBIVENT UDV chez les patientes enceintes pour soulager le bronchospasme afin d'éviter toute interférence avec la contractilité utérine.

**Mères allaitant :**
L'excrétion des composants de COMBIVENT UDV dans le lait maternel n'a pas été établie. Étant donné que le salbutamol est probablement excrété dans le lait maternel et en raison du risque de tumorigénicité du salbutamol démontrée lors d'études chez des animaux, le médecin doit décider si la mère doit cesser d'allaiter ou de prendre le médicament en fonction de l'importance du médicament pour la mère. Il n'a pas été établi si la présence du salbutamol dans le lait maternel est nocif pour le nouveau-né. Aucune étude spécifique n'a été effectuée quant à l'excrétion du bromure d'ipratropium dans le lait maternel. Malgré le passage de cations

quaternaires lipo-insolubles dans le lait maternel, il est peu probable qu'une quantité importante de bromure d'ipratropium soit transmise au nourrisson allaité lorsque le produit est administré par inhalation. Cependant, étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque COMBIVENT UDV est administré à des mères allaitant. Les avantages de l'utilisation de COMBIVENT UDV durant l'allaitement doivent donc être jugés comparativement aux effets possibles sur le nourrisson.

**Enfants :**
L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. COMBIVENT UDV n'est pas indiqué chez les enfants.

**Patients âgés :**

Les patients âgés peuvent utiliser COMBIVENT UDV à la dose recommandée.

**Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines :**
Aucune étude sur les effets de COMBIVENT UDV sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, on devrait aviser les patients qu'ils peuvent ressentir des effets indésirables comme des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une mydriase et une vision trouble durant le traitement par COMBIVENT UDV. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence durant la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patients ressentent les effets indésirables susmentionnés, ils devraient éviter toute tâche possiblement dangereuse, comme conduire ou utiliser des machines.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables d'origine médicamenteuse

COMBIVENT UDV contient du salbutamol, un bêta- agoniste, et du bromure d'ipratropium, un anticholinergique.

L'administration du salbutamol peut être associée aux effets suivants :

• Bronchospasme paradoxal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)
• Effets cardiovasculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Système cardiovasculaire)
• Réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire)
• Hypokaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme)

L'administration du bromure d'ipratropium peut occasionner les effets suivants :

• Effets oculaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Ophtalmologie)

• Rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

## Manifestations indésirables observées durant les études cliniques

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques, les incidences des réactions indésirables observées durant les études cliniques peuvent ne pas refléter les incidences observées dans la pratique et ne devraient pas être comparées aux incidences rapportées dans les études cliniques portant sur un autre médicament. Les données relatives aux réactions indésirables provenant d'études cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables d'origine médicamenteuse et pour en évaluer l'incidence.*

Les renseignements sur les réactions indésirables associées à COMBIVENT UDV (bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol) proviennent d'une étude randomisée menée auprès de 1070 patients atteints de MPOC et traités avec soit COMBIVENT UDV (222 patients), soit du bromure d'ipratropium et du sulfate de salbutamol (100 patients), soit du bromure d'ipratropium (327 patients) ou du sulfate de salbutamol (421 patients).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés comprennent : mal de tête, irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche, troubles du transit intestinal (y compris constipation, diarrhée et vomissements), nausée et étourdissements.

Les réactions indésirables, qui, selon l'investigateur, pourraient possiblement être liées au traitement pharmacologique, ainsi que les manifestations indésirables qui ont été observées chez au moins un des patients de tous les groupes lors d'études cliniques contrôlées sont présentées aux tableaux suivants.

**Tableau 1**

**Incidence (pourcentage) de manifestations indésirables rapportées par au moins 1 % des patients par groupe de traitement, système organique et terme préféré**

| | **Combivent UDV N (%)** | **Ipratropium + Salbutamol N (%)** | **Ipratropium N (%)** | **Salbutamol N (%)** |
|---|---|---|---|---|
| **Nbre total de patients traités** | 222 (100) | 100 (100) | 327 (100) | 421 (100) |
| Nbre total de patients rapportant des manifestations possiblement liées au traitement | 24 (10,8) | 15 (15,0) | 34 (10,4) | 47 (11,2) |
| **Troubles cardiaques** | | | | |
| Hypertension | 0 | 1 (1,0) | 0 | 1 (0,2) |
| **Troubles gastro-intestinaux** | | | | |
| Sécheresse de la bouche | 4 (1,8) | 3 (3,0) | 7 (2,1) | 9 (2,1) |
| Nausée | 0 | 0 | 3 (0,9) | 5 (1,2) |
| **Troubles du système nerveux** | | | | |

**Tableau 1**

**Incidence (pourcentage) de manifestations indésirables rapportées par au moins 1 % des patients par groupe de traitement, système organique et terme préféré**

| | Combivent UDV N (%) | Ipratropium + Salbutamol N (%) | Ipratropium N (%) | Salbutamol N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Maux de tête | 2 (0,9) | 4 (4,0) | 3 (0,9) | 7 (1,7) |
| Étourdissements | 1 (0,5) | 2 (2,0) | 0 | 3 (0,7) |
| Dysphonie | 3 (1,4) | 0 | 1 (0,3) | 1 (0,2) |
| Nervosité | 1 (0,5) | 1 (1,0) | 0 | 8 (1,9) |
| **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** | | | | |
| Toux | 2 (0,9) | 2 (2,0) | 6 (1,8) | 1 (0,2) |
| **Troubles cutanés et sous-cutanés** | | | | |
| Éruptions cutanées | 0 | 1 (1,0) | 0 | 2 (0,5) |
| **Autres sens spéciaux** | | | | |
| Altération du goût | 1 (0,5) | 2 (2,0) | 0 | 2 (0,5) |

**Tableau 2**

**Nombre (pourcentage) de patients rapportant des manifestations indésirables[1] par groupe de traitement, système organique et terme préféré**

| | Combivent UDV N (%) | Ipratropium + Salbutamol N (%) | Ipratropium N (%) | Salbutamol N (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Nbre total de patients traités** | 222 | 100 | 327 | 421 |
| Manifestations possiblement liées au traitement | 24 (10,8) | 15 (15,0) | 34 (10,4) | 47 (11,2) |
| **Organisme en général** | | | | |
| Frissons | 0 | 0 | 1 (0,3) | 1 (0,2) |
| Odeur corporelle | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Fatigue | 0 | 0 | 1 (0,3) | 2 (0,5) |
| Bouffées de chaleur | 1 (0,5) | 0 | 0 | 0 |
| Œdème des jambes | 1 (0,5) | 0 | 0 | 0 |
| Lombalgie | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Symptômes pseudogrippaux | 0 | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Douleur thoracique | 0 | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Douleur | 0 | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| **Appareil cardiovasculaire** | | | | |
| Insuffisance cardiaque | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |

**Tableau 2**

**Nombre (pourcentage) de patients rapportant des manifestations indésirables[1] par groupe de traitement, système organique et terme préféré**

| | Combivent UDV N (%) | Ipratropium + Salbutamol N (%) | Ipratropium N (%) | Salbutamol N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Syncope | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| **Systèmes nerveux central et périphérique** | | | | |
| Somnolence | 1 (0,5) | 0 | 2 (0,6) | 0 |
| Confusion | | | | 1 (0,2) |
| Paresthésie | 0 | 0 | 1 (0,3) | 1 (0,2) |
| Hypoesthésie | 0 | 0 | 1 (0,3) | 1 (0,2) |
| Insomnie | 0 | 0 | 1 (0,3) | 1 (0,2) |
| **Appareil gastro-intestinal** | | | | |
| Diarrhée | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Anorexie | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Flatulence | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Stomatite ulcérative | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Salivation accrue | 0 | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| **Troubles psychiatriques** | | | | |
| Agitation | 1 (0,5) | 0 | 0 | 0 |
| Amnésie | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Anxiété | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Depression | 0 | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| **Système immunitaire** | | | | |
| Candidose | 1 (0,5) | 0 | 0 | 0 |
| **Voies respiratoires inférieures** | | | | |
| Dyspnée | 2 (0,9) | 0 | 6 (1,8) | 8 (1,9) |
| Bronchite | 0 | 0 | 1 (0,3) | 7 (1,7) |
| Expectoration accrue | 1 (0,5) | 0 | 2 (0,6) | 3 (0,7) |
| Hémoptysie | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| **Voies respiratoires supérieures** | | | | |
| Rhinite | 0 | 0 | 3 (0,9) | 0 |
| Pharyngite | 2 (0,9) | 0 | 4 (1,2) | 3 (0,7) |
| **Sens spéciaux** | | | | |
| Altération du goût | 1 (0,5) | 2 (2,0) | 0 | 2 (0,5) |
| **Troubles de la vision** | | | | |
| Conjonctivite | 1 (0,5) | 0 | 0 | 0 |

[1] Aucun lien direct avec le traitement

## Manifestations indésirables observées moins souvent durant les études cliniques (< 1 %)

**Troubles de la vision :** Vision anormale, douleur oculaire

**Troubles cardiaques :** Arythmie, palpitations, tachycardie, anomalies spécifiques à l'ECG

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgie

**Troubles du système nerveux :** Tremblements

**Troubles immunitaires :** Infection fongique

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Bronchospasme

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** Augmentation de la sudation, prurit, urticaire

**Troubles de l'appareil urinaire :** Fréquence urinaire, dysurie, rétention urinaire

D'autres réactions indésirables observées avec le traitement par COMBIVENT UDV comprenaient l'hypertension, la nervosité, la tachycardie, les tremblements, les palpitations, et la rétention urinaire, surtout chez les patients à risque.

D'autres réactions indésirables observées avec le traitement par COMBIVENT UDV comprenaient la fatigue, la douleur abdominale, la dyspepsie, une sinusite et la dysurie.

**Réactions indésirables d'origine médicamenteuse après la commercialisation**

Une grande partie des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et bêta$_2$-sympathomimétiques de COMBIVENT UDV. Comme c'est le cas pour tous les traitements par inhalation, COMBIVENT UDV peut entraîner des symptômes d'irritation locale. Les réactions indésirables d'origine médicamenteuse sont basées sur des données provenant de la pharmacovigilance suivant l'homologation du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par catégorie de système organique avec COMBIVENT UDV selon des données internationales sur l'innocuité, comprenant des données de pharmacovigilance, des rapports spontanés et des rapports de documentation, sont énumérés ci-dessous.

**Troubles cardiaques :** Fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, palpitations, arythmie, tachycardie, tachycardie supraventriculaire

**Troubles de la vision :** Glaucome, douleur oculaire, augmentation de la pression intra-oculaire, mydriase, vision trouble, difficulté d'accommodation visuelle, œdème de la cornée, hyperémie conjonctivale, halos

**Troubles gastro-intestinaux :** Œdème de la bouche, sécheresse de la bouche, nausée, trouble de la motilité gastro-intestinale, vomissements, irritation de la gorge, diarrhée, constipation, stomatite

**Troubles généraux et affections au site d'administration :** Asthénie

**Troubles immunitaires :** Réaction anaphylactique, hypersensibilité

**Tests et examens :** Diminution de la tension artérielle diastolique, élévation de la tension artérielle systolique

**Troubles métaboliques et alimentaires :** Hypokaliémie

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Spasme musculaire, myalgie, faiblesse musculaire

**Troubles du système nerveux :** Étourdissements, maux de tête, tremblements

**Troubles psychiatriques :** Trouble mental, nervosité

**Troubles de l'appareil urinaire :** Rétention urinaire

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Bronchospasme, toux, dysphonie, laryngospasme, œdème pharyngé, sécheresse de la gorge, bronchospasme paradoxal

**Troubles cutanés et sous-cutanés :** Œdème de Quincke, hyperhidrose, réactions cutanées telles que éruption cutanée, prurit et urticaire

Dans des rapports de documentation portant sur les réactions indésirables associées à l'emploi d'une solution pour inhalation de bromure d'ipratropium ou de salbutamol utilisée seule ou en association, on fait mention de cas de goût inhabituel, de bronchite, d'angine, de sensation de tête légère, de somnolence, d'insomnie, de vertige, de stimulation du SNC, de faiblesse (asthénie), de prurit, de bouffées de chaleur, d'alopécie, de troubles gastro-intestinaux, de vomissements, de diarrhée, d'œdème, de constipation et de troubles urinaires.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

| |
|---|
| Il est fortement recommandé de ne pas mélanger la solution COMBIVENT UDV à d'autres médicaments dans le même nébuliseur. |

### Aperçu

Chez les patients recevant d'autres médicaments anticholinergiques, COMBIVENT UDV devrait être administré avec prudence, étant donné les effets additifs possibles. Les effets secondaires de COMBIVENT UDV peuvent être accentués par l'administration d'autres agents bêta$_2$-adrénergiques et des dérivés des xanthines.

L'hypokaliémie provoquée par les bêta-agonistes peut être accrue par le traitement concomitant

par les dérivés des xanthines, les glucocorticostéroïdes et les diurétiques. Il faut prendre ce fait en considération particulièrement chez les patients atteints d'une obstruction grave des voies aériennes.

L'hypokaliémie peut entraîner une susceptibilité plus grande aux arythmies chez les patients recevant de la digoxine. Il est recommandé de surveiller les taux potassiques dans de telles situations.

Les changements à l'ECG et/ou l'hypokaliémie pouvant survenir par suite de l'administration de diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique (comme les diurétiques de l'anse ou les diurétiques thiazidiques) peuvent être aggravés par les bêta-agonistes, surtout si la dose recommandée du bêta-agoniste est dépassée. Même si l'importance clinique de ces effets est inconnue, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments à base de bêta-agoniste, comme COMBIVENT UDV, et des diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique. Il faudra considérer surveiller les concentrations de potassium.

Il n'est pas recommandé d'administrer d'autres bronchodilatateurs sympathomimétiques, ni de l'épinéphrine, en association avec la solution pour inhalation COMBIVENT. Si d'autres médicaments adrénergiques doivent être administrés, peu importe la voie d'administration, ils devraient être utilisés avec prudence afin d'éviter des effets cardiovasculaires délétères. Cette association doit être déterminée en fonction de chaque cas et ne doit pas être administrée de façon routinière. Si une administration concomitante est nécessaire, il faudra alors considérer un traitement de rechange.

COMBIVENT UDV devrait être administré avec beaucoup de prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement par ces agents, étant donné que l'effet du salbutamol sur le système vasculaire peut être accentué. On devrait considérer instaurer un autre traitement aux patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou des antidépresseurs tricycliques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Les bêta-bloquants et le salbutamol inhibent leurs effets mutuellement. L'administration concomitante de bêta-bloquants peut entraîner une diminution possiblement grave de l'effet bronchodilatateur.

L'inhalation d'anesthésiques d'hydrocarbure halogéné tels que l'halothane, le trichloroéthylène et l'enflurane peut accroître la susceptibilité aux effets cardiovasculaires des bêta-agonistes.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

La posologie de COMBIVENT UDV (bromure d'ipratropium/sulfate de salbutamol) devrait être individualisée et la réponse du patient devrait être surveillée afin de déterminer s'il est nécessaire de prescrire plus d'un bronchodilatateur de façon régulière. On devrait aviser les patients de

consulter un médecin ou de se rendre immédiatement à l'hôpital en cas de dyspnée aiguë ou s'aggravant rapidement et n'étant pas soulagée de façon adéquate par l'inhalation de doses additionnelles de COMBIVENT UDV.

La première étape du traitement des patients souffrant de bronchite chronique qui fument devrait être des conseils sur la désaccoutumance au tabac. La désaccoutumance au tabac produit des bienfaits symptomatiques et s'est révélée un avantage du point de vue du taux de survie, car elle permet de ralentir la progression de la bronchite chronique et de l'emphysème.

**Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose recommandée est d'un flacon monodose (0,5 mg de bromure d'ipratropium [sous forme d'ipratropium monohydraté] et 2,5 mg de salbutamol [sous forme de sulfate de salbutamol] dans 2,5 mL) trois à quatre fois par jour.

COMBIVENT UDV en flacon monodose peut être administré au moyen d'un nébuliseur ou d'un ventilateur à pression positive intermittente.

Étant donné que les flacons monodose ne renferment aucun agent de conservation, le contenu du flacon devrait être utilisé dès qu'il est ouvert et un nouveau flacon devrait être utilisé chaque fois afin de prévenir toute contamination microbienne. Tout flacon monodose ouvert, endommagé ou à contenu partiel devrait être jeté.

Il est fortement recommandé de ne pas mélanger COMBIVENT UDV à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

Mode d'emploi
Les flacons monodose doivent être utilisés à des fins d'inhalation seulement au moyen d'appareils de nébulisation appropriés et le contenu des flacons monodose ne doit pas être administré par voie orale ni parentérale. Il n'est pas nécessaire de diluer le contenu des flacons monodose avant la nébulisation.

Instructions pour la dilution
Au besoin, avant l'utilisation, les doses peuvent être diluées avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation pour obtenir un volume total de 3 à 5 mL, et utilisées immédiatement. Jeter toute solution non utilisée. Nébuliser pendant 10 à 15 minutes à un débit gazeux de 6 à 10 L/min. Répéter le traitement aux six heures si nécessaire.

## SURDOSAGE

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, consulter le centre anti-poisons de la région.

Les effets d'un surdosage devraient principalement être associés au salbutamol, puisqu'un

surdosage aigu de bromure d'ipratropium est peu probable étant donné que le bromure d'ipratropium n'est pas bien absorbé par voie systémique après une administration par aérosol ou par voie orale. Les symptômes prévus d'un surdosage par bromure d'ipratropium (tels que la sécheresse de la bouche et les troubles d'accommodation visuelle) sont de nature bénigne et passagère. Cependant, en cas de signes d'une toxicité anticholinergique grave, des inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être administrés.

Les symptômes possibles de surdosage sont associés à une stimulation bêta-adrénergique excessive : tachycardie, palpitations, tremblements, arythmie cardiaque, hypokaliémie, hypertension, hypotension, élargissement de la pression différentielle, douleur angineuse, bouffées de chaleur et, dans des cas extrêmes, la mort subite. Une acidose métabolique a également été observée avec le salbutamol administré à des doses supérieures à celles recommandées pour les indications approuvées de COMBIVENT UDV.

Traitement : Le traitement par COMBIVENT UDV devrait être interrompu. Un traitement symptomatique et de soutien est indiqué. La dialyse n'est pas un traitement approprié. L'administration judicieuse d'un bêta-bloqueur cardio-sélectif peut être considérée et devrait tenir compte du risque possible de bronchospasme.

## MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

COMBIVENT UDV est l'association du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste sulfate de salbutamol.

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire ayant des propriétés anticholinergiques (parasympatholytiques). Lors d'études précliniques, il semblait inhiber les réflexes à médiation vagale en antagonisant l'action de l'acétylcholine, transmetteur libéré du nerf vagal. Les anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de $Ca^{++}$ causée par l'interaction de l'acétylcholine sur le récepteur muscarinique de la musculature lisse bronchique. La libération de $Ca^{++}$ est elle-même influencée par le système du second messager composé de IP3 (inositol-triphosphate) et de DAG (diacylglycérol).

La bronchodilatation suivant l'inhalation de bromure d'ipratropium est principalement localisée et spécifique aux poumons et n'est pas de nature systémique.

À la suite d'une inhalation, le début d'action se manifeste dans les 5 à 15 premières minutes pour atteindre un effet optimal en 1 à 2 heures. Sa durée d'action persiste pendant environ 2 heures de plus avec une diminution graduelle subséquente de son effet. L'effet bronchodilatateur est toujours apparent 8 heures après l'inhalation.

Le salbutamol produit une bronchodilatation en stimulant les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de la musculature lisse bronchique, entraînant ainsi le relâchement des fibres musculaires. Le salbutamol permet le relâchement de toute la musculature lisse depuis la trachée jusqu'aux

bronchioles terminales et offre ainsi une protection contre les provocations par bronchoconstricteurs (comme la méthacholine et l'histamine). Cet effet se manifeste par l'amélioration de la fonction pulmonaire démontrée lors de la spirométrie. Une diminution mesurable de la résistance des voies aériennes survient de 5 à 15 minutes suivant l'inhalation de salbutamol. L'amélioration maximale de la fonction pulmonaire se produit 60 à 90 minutes après l'inhalation et un effet bronchodilatateur considérable persiste de 3 à 6 heures.

COMBIVENT UDV permet la libération simultanée de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pour un effet additif à la fois sur les récepteurs muscariniques et les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques des poumons, ce qui entraîne une bronchodilatation supérieure à celle obtenue avec chaque agent utilisé séparément.

Des études contrôlées menées auprès de patients présentant un bronchospasme réversible ont démontré que COMBIVENT UDV exerçait un effet bronchodilatateur supérieur à celui de l'un ou l'autre de ses composants, et ce, sans potentialisation des effets indésirables.

**Pharmacodynamie**

Bromure d'ipratropium

Aucun signe de toxicité ne s'est manifesté à la suite de l'inhalation de fortes doses de bromure d'ipratropium par l'humain. De même, l'administration de 400 µg de bromure d'ipratropium à 10 sujets bien portants n'a entraîné aucun changement manifeste du pouls, de la tension artérielle, la pression intraoculaire, la sécrétion salivaire, l'accommodation visuelle ou sur l'ECG. Dans une autre étude semblable, des doses cumulatives allant jusqu'à 1,2 mg administrées par inhalateur à des volontaires bien portants n'ont révélé aucun changement du pouls ou de la sécrétion salivaire.

Au cours d'études plus spécifiques, effectuées auprès de patients souffrant d'asthme et de bronchite chronique, des doses thérapeutiques normales n'ont provoqué aucun effet anticholinergique général.

Chez 14 patients recevant pendant 45 jours une dose de 40 µg qid de bromure d'ipratropium ou 40 µg qid de bromure d'ipratropium en association à 5 mg qid de fénotérol par voie orale, l'étude n'a révélé aucun changement de l'acuité visuelle, la pression intraoculaire, la dimension de la pupille ou l'accommodation visuelle. Des études sur la miction ont été effectuées auprès de 20 patients mâles recevant un placebo et une dose de 40 µg tid de bromure d'ipratropium pendant 3 jours. Aucune différence notable du débit urinaire, de la durée globale d'écoulement et du temps avant l'atteinte d'un débit optimal n'a été constatée.

Diverses études de provocation ont été effectuées avec du bromure d'ipratropium comme agent de protection. Au cours de ces épreuves, le bronchospasme a été provoqué expérimentalement pour l'investigation pharmacologique par divers agents. À titre de protection, des doses de bromure d'ipratropium, normalement administrées en clinique, ont été très efficaces contre la réaction provoquée par la méthacholine et l'acétylcholine, modérément efficaces contre celle provoquée par le propranolol et peu efficaces sinon nulles contre l'histamine ou la sérotonine.

Des études sur le bronchospasme provoqué par l'exercice ont donné des résultats variables. Quelques essais ont montré que le bromure d'ipratropium n'a peu ou pas d'effet protecteur sur le bronchospasme provoqué par l'exercice. Par contre, d'autres études ont révélé que certains patients étaient protégés contre un tel bronchospasme. De même, les effets protecteurs du bromure d'ipratropium sur le bronchospasme provoqué par l'air froid ont été variables.

Étude sur la santé pulmonaire (Lung Health Study)

L'étude sur la santé pulmonaire (Health Lung Study) consiste en une étude clinique multicentres et randomisée ayant eu lieu d'octobre 1986 à avril 1994 en Amérique du Nord. Cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité des programmes de désaccoutumance au tabac et l'administration de bronchodilatateur chez des fumeurs âgés de 35 à 60 ans souffrant de maladie pulmonaire obstructive bénigne. L'objectif principal ou critère de fin d'essai était le taux d'amélioration et l'amélioration cumulative du VEMS sur une période de 5 ans.

Au total, 5887 fumeurs (hommes et femmes) âgés de 35 à 60 ans présentant des signes spirométriques de maladie pulmonaire obstructive chronique ont été recrutés. Les participants ont été répartis au hasard à l'un des groupes suivants : (1) désaccoutumance au tabac et bronchodilatateur, (2) désaccoutumance au tabac et placebo, ou (3) aucune intervention.

La désaccoutumance au tabac consistait en un programme intensif de 12 séances pour arrêter de fumer portant sur la modification du comportement et l'utilisation de gomme à base de nicotine, et d'un programme de suivi de 5 ans pour minimiser les rechutes. Deux bouffées de bromure d'ipratropium, administrées par inhalateur-doseur, trois fois par jour ont été prescrites.

Les résultats ont démontré que les participants dans les deux groupes de désaccoutumance au tabac ont présenté une détérioration significativement moins élevée du VEMS que ceux du groupe témoin. Cette différence s'observait principalement au cours de la première année suivant l'administration à l'étude et a été attribuée à la désaccoutumance au tabac. Ceux ayant réussi à arrêter de fumer obtenaient de meilleurs résultats. L'avantage non cumulatif associé à l'utilisation du bromure d'ipratropium disparaissait à l'arrêt du bromure d'ipratropium à la fin de l'étude.

En conclusion, les résultats obtenus ont démontré que la désaccoutumance au tabac réduisait le taux de détérioration du VEMS chez les fumeurs d'âge moyen souffrant d'une légère obstruction des voies aériennes et qui sont demeurés non-fumeurs pendant les 5 années de l'étude. L'autre traitement, soit l'administration de bromure d'ipratropium, n'a pas affecté le taux de détérioration de la fonction pulmonaire. On a démontré une petite amélioration de la fonction pulmonaire au début du traitement par bromure d'ipratropium, mais celle-ci a disparu rapidement à l'arrêt du bromure d'ipratropium à la fin de l'étude. L'utilisation régulière de bromure d'ipratropium n'a pas eu d'effet sur le taux de détérioration de la fonction pulmonaire chez les patients étudiés pendant 5 ans.

Salbutamol

Lors d'études cliniques contrôlées, la fonction pulmonaire a commencé à s'améliorer 15 minutes après l'administration, tel qu'il a été déterminé par le débit maximum respiratoire médian (DMRM) et le VEMS. Les mesures de DMRM ont également démontré que l'amélioration quasi maximum de la fonction pulmonaire se produit entre 60 et 90 minutes après deux inhalations de salbutamol et qu'une amélioration cliniquement significative se poursuit généralement pendant 3 à 4 heures chez la plupart des patients. Lors d'études cliniques, certains patients asthmatiques ont présenté une réponse thérapeutique (soit un VEMS d'au moins 15 % au-dessus de la valeur initiale) qui était toujours évidente six heures après l'administration. L'efficacité continue du salbutamol s'est maintenue pendant une période de 13 semaines au cours des mêmes études cliniques.

Lors d'études cliniques, deux inhalations de salbutamol administrées environ 15 minutes avant un effort ont permis d'empêcher un bronchospasme causé par l'effort, tel qu'il a été démontré par le maintien du VEMS à environ 80 % des valeurs initiales chez la majorité des patients. Une de ces études a également évalué la durée de l'effet prophylactique suivant des épreuves d'effort répétées qui s'est révélée être de quatre heures chez la majorité des patients et de six heures chez environ le tiers des patients.

La capacité du salbutamol à produire une bronchodilatation chez les humains a été démontrée lors de nombreuses études de spirométrie et de pléthysmographie. Lors d'une étude sur les effets du salbutamol sur la résistance des voies respiratoires, par suite d'une provocation à de l'acétylcholine en aérosol auprès de 12 patients, la résistance moyenne des voies respiratoires a augmenté de 250 %. Après l'administration de salbutamol en aérosol (200 µg), la résistance moyenne des voies respiratoires a diminué à 78 % de la valeur initiale.

Des provocations au pollen de graminées ou à de la poussière domestique en aérosol auprès de cinq et huit patients, respectivement, ont accru la résistance de 265 % et de 255 % respectivement. L'administration de salbutamol a permis de diminuer la résistance des voies respiratoires aux valeurs initiales.

Des études cliniques contrôlées et d'autres études cliniques ont démontré que l'inhalation de salbutamol, tout comme les autres agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, peut occasionner un effet cardiovasculaire significatif chez certains patients, tel que l'ont démontré des mesures du pouls, de la tension artérielle, des symptômes et des changements à l'ECG. Des accidents mortels ont été rapportés à la suite de l'utilisation excessive d'un agent sympathomimétique en inhalation; la cause exacte de ces accidents est inconnue.

Lorsque le salbutamol a été administré sous forme d'aérosol-doseur à six sujets volontaires sains, à raison de trois ou sept inhalations de 100 µg, on a remarqué que trois inhalations de salbutamol n'avaient aucun effet sur le potassium sérique, alors que sept inhalations entraînaient une diminution du potassium sérique de 4,4 à 3,8 mEq/L. Par conséquent, la dose recommandée du salbutamol en aérosol (deux inhalations) ne devrait pas modifier les concentrations sériques du potassium.

L'utilisation prolongée de l'aérosol pour inhalation de salbutamol chez la majorité des patients n'a

entraîné aucun changement significatif des tracés de l'ECG, de la glycémie, des fonctions hépatiques et rénales ni des valeurs hématologiques.

Les effets hémodynamiques du salbutamol administré par voie intraveineuse ont été étudiés chez des patients atteints d'une affection de la valvule mitrale. À la dose de 1 µg/kg, le salbutamol a permis de réduire la pression aortique moyenne de 7 mmHg, d'augmenter le débit cardiaque de 0,6 L/minute et de réduire la résistance vasculaire systémique de 7 unités. Il n'a causé aucun changement du temps d'éjection ventriculaire gauche. À la dose de 2 µg/kg, le salbutamol a accru la captation moyenne de l'oxygène de 21 mL/minute, rétrécissant la différence artério-veineuse en oxygène moyenne de 10 mL/minute. Le salbutamol n'a aucun effet sur le rapport ventilation-perfusion pulmonaire; par conséquent, contrairement à l'isoprénaline, il n'augmente pas l'hypoxie durant les crises aiguës d'asthme.

## Pharmacocinétique

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est absorbé rapidement suivant l'inhalation orale d'une dose nominale de 40 µg administrée au moyen d'un aérosol-doseur sous pression. La concentration plasmatique maximale ($C_{max}$ moyenne = 32 pg/mL) est atteinte en moins de 5 minutes suivant l'inhalation. L'effet thérapeutique du bromure d'ipratropium est produit par une action localisée dans les voies respiratoires. Par conséquent, les courbes de temps de la bronchodilatation et de la pharmacocinétique systémique ne sont pas parallèles. La courbe indiquant la concentration plasmatique en fonction du temps était semblable à celle obtenue à la suite de l'administration orale. Cette analogie semble refléter la forte portion de la dose inhalée qui se dépose sur la muqueuse pharyngienne et est par la suite ingérée.

L'administration intraveineuse de 1,0 mg a montré une distribution rapide de la substance dans les divers tissus de l'organisme humain (la demi-vie biologique de la phase alpha étant d'environ 5 minutes et celle de la phase terminale ou bêta étant de 3 à 4 heures). Les concentrations plasmatiques après l'inhalation du bromure d'ipratropium ont été d'environ 1000 fois plus faibles que des doses équivalentes administrées par voie orale ou intraveineuse (15 et 0,15 mg respectivement).

L'élimination rénale cumulative (0-24 h) de l'ipratropium (composé d'origine) est d'environ 46 % d'une dose administrée par voie intraveineuse, inférieure à 1 % d'une dose administrée par voie orale et entre 3 et 13 % d'une dose administrée par inhalation. Selon ces données, la biodisponibilité systémique apparente de doses de bromure d'ipratropium administrées par voie orale et par inhalation est estimée à 2 % et à 7 à 28 %, respectivement. Par conséquent, des portions de doses avalées de bromure d'ipratropium ne contribuent pas de façon pertinente à l'exposition systémique.

Des paramètres cinétiques décrivant la disposition de l'ipratropium ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques par suite de l'administration intraveineuse. Une diminution biphasique rapide des concentrations plasmatiques a été observée. Le volume apparent de

distribution à l'état stationnaire (Vdss) est d'environ 176 L (2,4 L/kg). La liaison du médicament aux protéines plasmatiques est minimale (moins de 20 %). Des études précliniques menées avec des rats et des chiens ont révélé que l'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure. La clairance totale de l'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min. Après une administration intraveineuse, près de 60 % de la dose est sans doute métabolisée principalement dans le foie par oxydation.

Jusqu'à 8 métabolites du bromure d'ipratropium ont été décelés chez l'humain, le rat et le chien. Dans une étude sur l'équilibre de l'élimination, l'élimination rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité d'origine médicamenteuse (y compris le composé d'origine et tous les métabolites) était de 72,1 % après une administration intraveineuse, de 9,3 % après une administration par voie orale et de 3,2 % après l'inhalation. La radioactivité totale éliminée par les fèces était de 6,3 % par suite d'une administration intraveineuse, de 88,5 % après une administration par voie orale et de 69,4 % après l'inhalation. Pour ce qui est de l'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse après une administration intraveineuse, le médicament était éliminé principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la radioactivité d'origine médicamenteuse (composé d'origine et métabolites) est de 3,6 heures. Les principaux métabolites urinaires se lient faiblement au récepteur muscarinique et doivent être considérés comme étant inefficaces.

Trente-neuf pour cent du principe actif est éliminé par les reins après une administration intraveineuse, 4,4 % à 13,1 % du principe actif administré par inhalation au moyen d'un aérosol-doseur est éliminé sous forme inchangée dans l'urine.

Au cours d'une étude pharmacocinétique croisée effectuée auprès de 12 hommes volontaires en santé et comparant le schéma d'absorption et d'excrétion d'une dose unique de COMBIVENT UDV à celui des deux principes actifs séparément, la nébulisation concomitante du bromure d'ipratropium et du sulfate de salbutamol n'a pas potentialisé l'absorption systémique de chaque composant.

Salbutamol

Le salbutamol est rapidement et complètement absorbé par suite d'une administration par voie orale soit par la voie inhalée ou gastrique et sa biodisponibilité orale est d'environ 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de salbutamol de 492 pg/mL sont atteintes dans les trois heures suivant l'inhalation de COMBIVENT. Après cette administration unique par inhalation, près de 27 % de la dose estimée administrée par embout buccal est éliminé sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivantes. Les paramètres cinétiques ont été calculés d'après les concentrations plasmatiques suivant l'administration intraveineuse. Le volume apparent de distribution (Vz) est d'environ 156 L (2,5 L/kg). La demi-vie terminale moyenne est d'environ 4 heures, avec une clairance totale moyenne de 480 mL/min et une clairance rénale moyenne de 291 mL/min.

Après l'inhalation de doses recommandées de salbutamol, les concentrations plasmatiques du médicament sont très faibles. Lors de l'administration de 100 µg de salbutamol tritié en aérosol à deux sujets volontaires sains, les concentrations plasmatiques de radioactivité médicamenteuse étaient peu significatives 10, 20 et 30 minutes après l'inhalation. La concentration plasmatique de salbutamol est peut-être encore plus faible, étant donné qu'il n'y a aucune distinction faite entre le salbutamol et son métabolite principal, un ester de sulfate, lorsqu'il s'agit de la quantité de radioactivité médicamenteuse plasmatique. Lors d'une étude séparée, les concentrations plasmatiques de salbutamol étaient inférieures à la marge de 0,5 ng/mL à 1,6 ng/mL chez dix enfants asthmatiques une heure après l'inhalation de 200 µg de salbutamol.

Environ 10 % d'une dose de salbutamol administrée par inhalation est déposé dans les poumons. Quatre vingt-cinq pour cent du salbutamol restant administré par aérosol-doseur est avalé; toutefois, étant donné que la dose est faible (100 à 200 µg), la quantité absolue de médicament avalé est trop faible pour avoir une signification clinique. Le salbutamol se lie faiblement aux protéines plasmatiques. Des résultats d'études effectuées chez des animaux indiquent que par suite d'une administration systémique, le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, mais traverse le placenta, tel qu'il a été démontré par un modèle de placenta humain isolé et perfusé *in vitro*. Entre 2 et 3 % du salbutamol est passé du côté maternel au côté fœtal du placenta.

Le salbutamol est métabolisé dans le foie. Le salbutamol est métabolisé par conjugaison en salbutamol 4'-O-sulfate, dont l'activité pharmacologique est négligeable. Le salbutamol peut également être métabolisé par une désamination oxydative ou une glucuroconjugaison, ou les deux. Le R(-)-énantiomère du salbutamol (lévosalbutamol) est métabolisé de préférence et est donc éliminé de l'organisme plus rapidement que le S(+)-énantiomère. Par suite d'une administration intraveineuse, l'élimination urinaire était complète après environ 24 heures. La majorité de la dose était éliminée sous forme du composé d'origine (64,2 %) et sous forme de sulfate conjugué (12,0 %). Par suite d'une administration par voie orale, l'élimination par voie urinaire du médicament sous forme inchangée et sous forme de sulfate conjugué était de 31,8 % et de 48,2 % de la dose, respectivement.

Le salbutamol et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (> 80 %) et dans les fèces (5 à 10 %). Les concentrations plasmatiques sont peu importantes après l'administration de salbutamol par aérosol; la demi-vie plasmatique est de 3,8 à 7,1 heures.

COMBIVENT UDV

L'administration concomitante de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ne potentialise pas l'absorption systémique de chaque composant; par conséquent, l'activité additive de COMBIVENT s'explique par l'effet localisé combiné sur les poumons par suite de l'inhalation.

**Populations et conditions particulières**

Enfants

L'efficacité et l'innocuité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. COMBIVENT UDV n’est pas indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans étant donné la quantité insuffisante de données dans cette population.

Insuffisance hépatique

COMBIVENT UDV n’a pas fait l’objet d’étude auprès de patients souffrant d’insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

COMBIVENT UDV n’a pas fait l’objet d’étude auprès de patients souffrant d’insuffisance rénale.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les flacons monodose non ouverts de COMBIVENT UDV devraient être gardés à la température contrôlée de la pièce (entre 15 et 25 °C) à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne pas utiliser si la solution est décolorée. Garder hors de la portée des enfants.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

COMBIVENT UDV est l'association de bromure d'ipratropium monohydraté et de sulfate de salbutamol. Ce produit d'association est une solution pour inhalation. Chaque flacon monodose de 2,5 mL renferme 0,5 mg de bromure d'ipratropium (sous forme d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol).

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et eau purifiée.

COMBIVENT UDV (bromure d'ipratropium et sulfate de salbutamol) est présenté en bandes de 10 flacons monodose en plastique renfermant 0,5 mg de bromure d'ipratropium (sous forme d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) dans 2,5 mL de solution isotonique pour inhalation ne contenant pas d'agent de conservation. Chaque bande de flacons monodose est présentée dans un sachet en aluminium/polyéthylène basse densité (PEBD).

# PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

COMBIVENT UDV est l'association de deux principes actifs, le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol.

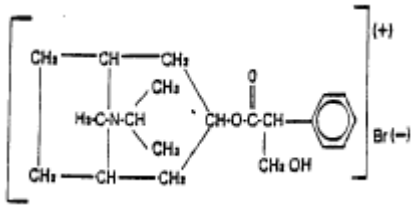
### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : bromure d'ipratropium monohydraté

Dénomination chimique : bromure de (8r)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH, 5αH-tropanium-(±)-tropas

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{30}NO_3Br$; 412,37

Formule développée :




Propriétés physico-chimiques : Substance cristalline blanche à saveur amère. Soluble dans l'eau et l'alcool; insoluble dans le chloroforme et l'éther. La substance est relativement stable dans les solutions neutres ou acides. Dans les solutions alcalines, la partie estérifiée est rapidement hydrolysée. Point de fusion, 230 °C avec décomposition.

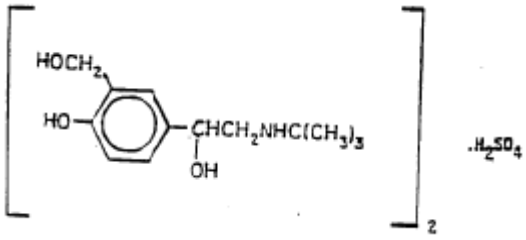
### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sulfate de salbutamol

Dénomination chimique : 1,3-benzènediméthanol,α1-[[(1,1-diméthyléthyl) amino]méthyl]-4-hydroxy-, sulfate (2:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{13}H_{21}NO_3)_2H_2SO_4$; 576,7

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre cristalline d'une couleur de blanc à blanc cassé, soluble dans l'éthanol, modérément soluble dans l'eau et très soluble dans le chloroforme.

## ÉTUDES CLINIQUES

Lors d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, en parallèle de 85 jours, l'efficacité bronchodilatatrice de COMBIVENT UDV (222 patients) a été évaluée chez 652 patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) par rapport à ses composants, le bromure d'ipratropium (214 patients) et le sulfate de salbutamol (216 patients). Au cours de cette étude, COMBIVENT UDV a produit des améliorations considérables de la fonction pulmonaire, démontrées par des augmentations du VEMS de 15 % ou plus par rapport à la valeur initiale. Il fallait en moyenne 15 minutes pour obtenir une augmentation du VEMS de 15 % dans chacun des groupes de traitement. COMBIVENT UDV atteignait en moyenne son effet maximum en une heure, alors qu'il fallait de 1 à 2 heures pour le groupe recevant l'ipratropium et de 30 à 60 minutes pour le groupe recevant le salbutamol. La durée d'action moyenne de COMBIVENT UDV était de 3 à 5 heures, comparativement à 4 heures pour le bromure d'ipratropium et de 2 à 3 heures pour le sulfate de salbutamol.

Au cours d'une étude subséquente multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et en parallèle d'une durée de 90 jours, 195 patients atteints de MPOC ont reçu de façon aléatoire un traitement par nébuliseur à compression de salbutamol (2,5 mg - flacon monodose de 3 mL) et, soit 0,3 mL d'un placebo, 0,3 mL de solution de bromure d'ipratropium (ATROVENT) (500 µg), 3 fois par jour pendant 3 mois. Au cours de cette étude, COMBIVENT UDV (sulfate de salbutamol et bromure d'ipratropium) a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire, soit une augmentation du VEMS de 15 % ou plus comparativement aux valeurs de départ. L'augmentation du VEMS de 15 % survenait en moyenne 15 minutes suivant l'inhalation dans les deux groupes. L'effet maximum a été atteint en 1 à 2 heures pour le groupe de traitement ATROVENT/salbutamol comparativement à 1 heure dans le groupe recevant le traitement d'association placebo/salbutamol. La durée moyenne d'action a été de 5 à 7 heures pour le groupe recevant le traitement d'association ATROVENT/salbutamol comparativement à 3 à 4 heures pour le groupe placebo/salbutamol.

Ces études ont démontré que chaque composant de COMBIVENT UDV contribuait à l'efficacité de l'association, surtout durant les 4 premières heures suivant l'administration, et que

COMBIVENT UDV était considérablement plus efficace que le bromure d'ipratropium ou le sulfate de salbutamol administrés seuls.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

COMBIVENT UDV

COMBIVENT UDV est l'association du bronchodilatateur anticholinergique bromure d'ipratropium et du bronchodilatateur bêta$_2$-agoniste sulfate de salbutamol. Les mécanismes d'action de chaque composant décrits ci-dessous s'appliquent à COMBIVENT UDV. Les deux médicaments font partie de la catégorie des bronchodilatateurs. L'administration simultanée d'un anticholinergique et d'un agent bêta$_2$-sympathomimétique a pour but de produire un effet bronchodilatateur plus prononcé que celui obtenu avec chaque agent administré seul à la posologie recommandée. L'efficacité de COMBIVENT UDV est probablement due à un effet localisé sur les récepteurs muscariniques et bêta$_2$-adrénergiques des poumons.

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium administré sous forme d'aérosol, est un anticholinergique qui exerce ses effets principalement sur l'arbre bronchique. Chez le cobaye et le chien, cette substance inhibe le bronchospasme provoqué par l'administration intraveineuse d'une dose efficace moyenne de 0,15 à 0,40 µg/kg en plus d'exercer un effet transitoire sur la tension artérielle. En inhalation, environ 25 µg de bromure d'ipratropium inhibe à 50 % le bronchospasme provoqué par l'acétylcholine chez le chien, sans effet manifeste sur la tension artérielle. Toutefois, la durée d'action est plus longue en comparaison de celle exercée par l'administration intraveineuse. L'examen histologique de muqueuses bronchiques humaines, à la suite d'inhalations répétées de bromure d'ipratropium, n'a révélé aucune modification des cellules épithéliales, ciliées ou caliciformes. De même, tant chez les sujets sains que chez les bronchitiques, la capacité d'excrétion muco-ciliaire à court terme n'a pas été altérée par l'inhalation d'une dose de 200 µg de bromure d'ipratropium.

Les effets anticholinergiques du bromure d'ipratropium sur divers autres systèmes de l'organisme suivant l'administration orale, sous-cutanée, intraveineuse et en inhalation ont été évalués. Chez les chiens, une augmentation de 50 % de la fréquence cardiaque fut constatée à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose d'environ 0,011 mg/kg d'ipratropium, équivalente à celle d'atropine. Cependant, la dose d'ipratropium administrée par voie orale équi-efficace s'est avérée 58 fois supérieure. Suivant l'administration en inhalation, aucune augmentation de la fréquence cardiaque ni modification pathologique sur le tracé ECG n'ont été enregistrées à des doses allant jusqu'à 8 mg. Au cours d'une autre expérience chez le chien, l'administration intraveineuse de faibles doses de bromure d'ipratropium a produit certains changements de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Toutefois, il a fallu administrer 100 bouffées (40 µg/bouffée) de la

substance, au moyen d'un aérosol-doseur, avant d'atteindre une augmentation de 11 % de la fréquence cardiaque.

La sécrétion salivaire chez le rat, la souris et le chien a été inhibée efficacement par l'administration parentérale de faibles doses de bromure d'ipratropium (0,001 à 0,032 µg/kg), mais en administration par voie orale, la dose efficace augmentait à plus de 100 fois. Chez les chiens, l'administration en aérosol d'environ 65 bouffées (40 µg/bouffée) a inhibé à 50 % le débit salivaire. Chez le rat, les effets sur la sécrétion gastrique ont révélé une différence d'au moins 100 fois entre les doses efficaces entériques et sous-cutanées.

Les effets mydriatiques du bromure d'ipratropium sur des souris ont été presque équivalents à ceux de l'atropine à la suite d'une administration par voie sous-cutanée et de 10 à 20 fois moindres après l'administration orale. Le bromure d'ipratropium administré à des lapins à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg n'a provoqué aucun effet sur le système nerveux central.

L'administration sous-cutanée du bromure d'ipratropium à des souris a inhibé les effets sécrétoires de l'oxitropium, antagoniste cholinergique. On a constaté des effets spasmolytiques sur l'intestin isolé de cobaye équivalents et même supérieurs à ceux de l'atropine. Des tests *in vitro* effectués sur le rectum isolé de cobaye ont démontré que le bromure d'ipratropium pouvait inhiber les effets spasmogéniques de l'acétylcholine et de la pilocarpine, mais demeurait inefficace dans l'inhibition du spasme provoqué par l'histamine ou le chlorure de baryum. Le bromure d'ipratropium a exercé des effets anticholinergiques *in situ* sur des préparations biologiques de vessies et d'intestins de chien. Des doses intraveineuses de cette substance se sont révélées 500 fois plus puissantes que celles administrées par voie orale ou intraduodénale.

Salbutamol

Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré que le salbutamol agit de préférence sur les bêta$_2$-adrénorécepteurs. Même s'il est reconnu que ce sont les récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse des bronches, de récents résultats indiquent que, dans le cœur, il y en aurait entre 10 et 50 %, mais leur fonction précise n'est pas encore connue.

Les effets pharmacologiques des agonistes des bêta-adrénorécepteurs, dont le salbutamol, sont attribuables en partie à la stimulation par les récepteurs bêta-adrénergiques de l'adényl-cyclase, une enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP cyclique). Une augmentation du taux d'AMP cyclique est associée au relâchement des fibres lisses des bronches et à l'inhibition de la libération par les cellules, particulièrement les mastocytes, des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate.

Comme le laissent entendre les résultats d'expériences effectuées sur des préparations de tissu isolées, le salbutamol produit un effet bronchodilatateur important chez l'animal entier. Chez le cobaye anesthésié, le salbutamol, à une dose i.v. de 100 µg/kg, empêche complètement la survenue du bronchospasme induit par l'acétylcholine. L'administration de salbutamol en aérosol (250 µg/mL, durant une minute) à des cobayes a empêché l'induction d'un bronchospasme par l'acétylcholine sans causer d'effet chronotrope. Après l'administration de salbutamol par voie

orale à des cobayes éveillés, la bronchodilatation a duré plus longtemps (en termes de temps moyen écoulé entre la provocation à l'acétylcholine et la dyspnée). L'effet protecteur s'est prolongé jusqu'à six heures.

Chez le chat et le chien anesthésiés, le salbutamol a empêché l'apparition du bronchospasme que provoque la stimulation du vague, sans effet significatif sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Des études sur des préparations isolées de muscle papillaire de chien, d'oreillette de cobaye et de muscle cardiaque humain ont révélé que le salbutamol a un effet négligeable sur les récepteurs bêta$_1$-adrénergiques du cœur.

Dans de nombreuses études sur des préparations isolées d'oreillette de cobaye, le salbutamol a été, sur une base pondérale, de 2000 à 2500 fois moins inotrope que l'isoprénaline et 500 fois moins chronotrope. Comparé à l'orciprénaline, le salbutamol a été 40 fois moins inotrope et 4 fois moins chronotrope. Le salbutamol a été 5 fois aussi puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux des muscles du squelette, comme l'ont montré des études de débit sanguin effectuées sur le membre postérieur de chien anesthésié. Sur l'oreille de lapin perfusée, le salbutamol s'est révélé 10 fois moins puissant que l'isoprénaline pour dilater les vaisseaux. Chez le chien, le salbutamol a augmenté le débit coronarien, ce qui, plus tard, s'est révélé être le résultat d'un effet vasodilatateur direct du salbutamol sur les coronaires.

Chez six chiens ayant eu un pontage cardiaque droit, le salbutamol, administré à raison de 25 µg/kg, a amélioré l'efficacité du ventricule gauche et le débit coronarien.

Dans des études chez des miniporcs, des rongeurs et des chiens, des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées quand des bêta-agonistes et des méthylxanthines étaient administrés concuremment. La portée de ces résultats chez l'homme n'est pas établie.

Des études menées chez l'animal ont montré que le salbutamol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

## TOXICOLOGIE

COMBIVENT UDV (bromure d'ipratropium/sulfate de salbutamol)

<u>Études de doses uniques</u>

La toxicité de COMBIVENT UDV après une seule inhalation a été évaluée chez des rats et des chiens. Après l'administration de doses jusqu'à la dose la plus élevée techniquement possible (rats : 887/5397 µg/kg de bromure d'ipratropium/salbutamol, chiens : 164/861 µg/kg de bromure d'ipratropium/salbutamol), aucune indication d'effets toxiques systémiques n'a été observée et cette association était bien tolérée sur le plan local. La $DL_{50}$ approximative suivant une administration intraveineuse a été calculée pour chaque substance et était de 12 à 20 mg/kg pour le bromure d'ipratropium et de 60 à 73 mg/kg pour le sulfate de salbutamol, selon l'espèce (souris, rat et chien).

Études de doses multiples

*Inhalation (voie nasale) :*
Chez des rats, l'inhalation d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pendant 2 semaines, à raison de doses maximales moyennes de 298/1876 µg/kg/jour, n'a produit aucune preuve de toxicité. L'augmentation du poids du cœur chez les mâles ayant reçu des doses élevées, en l'absence de signes histopathologiques, indiquait une réponse d'adaptation aux actions de stimulation cardiaque connues des agents sympathomimétiques, dont le sulfate de salbutamol.

*Inhalation (voie orale) :*
Lors d'une étude de 14 jours, des chiens ont reçu une dose maximum de 110/575 µg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol par inhalation, entraînant une tachycardie sinusale et des changements exagérés des ondes T (secondaires à la tachycardie) dans tous les groupes traités. L'incidence et l'ampleur de ces effets, constatés le premier jour de l'étude, n'ont pas été remarquées ni grandement diminuées à la fin de la deuxième semaine de traitement. Cinq des six chiens du groupe ayant reçu la dose moyenne (55/287 µg/kg) ont présenté une fibrose interstitielle du muscle papillaire du ventricule gauche du cœur; cet effet n'a pas été constaté dans les groupes ayant reçu les doses faibles ou élevées. Une accumulation de glycogène dans le foie a été remarquée pour tous les niveaux de doses, mais son importance du point de vue toxicologique n'était pas certaine.

Lors d'une autre étude de doses multiples sur l'inhalation, des chiens beagle ont été exposés pendant 14 jours à des doses d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol pouvant atteindre 56/348 µg/kg dans le but d'évaluer la cardiotoxicité de cette association par rapport à chaque composé séparément. Cette étude n'a révélé aucune preuve d'interaction entre le bromure d'ipratropium et le sulfate de salbutamol. Les changements cardiaques constatés au cours de cette étude (fréquence cardiaque accrue et changements des tracés électrocardiographiques) étaient pratiquement identiques chez les groupes ayant reçu l'association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol et chez ceux ayant reçu la même dose de sulfate de salbutamol seulement.

Deux études de 13 semaines sur la toxicité relative à l'inhalation d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol ont été menées chez des rats et des chiens. Ces études ont révélé que le cœur était l'organe cible. Chez les rats, l'administration de doses de 34/197 à 354,5/2064 µg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol a produit une augmentation du poids cardiaque non fonction de la dose (sans corrélation histologique). Chez les chiens, l'administration de doses de 32/198 à 129/790 µg/kg/jour d'une association de bromure d'ipratropium et de sulfate de salbutamol a entraîné une légère augmentation de la fréquence cardiaque et, aux doses plus élevées, des cicatrices pouvant être décelées à l'histopathologie et/ou une fibrose du muscle papillaire du ventricule gauche, parfois accompagnée de minéralisation.

Les données cardiovasculaires obtenues dans les études susmentionnées doivent être considérées tout comme les effets connus des bêta-agonistes, notamment le salbutamol. Le profil

toxicologique du bromure d'ipratropium est également connu depuis longtemps et est caractérisé par des effets anticholinergiques typiques, dont une sécheresse des muqueuses de la tête, une mydriase, une kératoconjonctivite sèche (sécheresse des yeux) chez les chiens seulement, une diminution du tonus et une inhibition de la motilité gastro-intestinale (rats).

Génotoxicité

COMBIVENT UDV n'a démontré aucune activité génotoxique lors d'études *in vitro*.

Immunotoxicité

Aucun signe d'effet immunotoxicologique causé par COMBIVENT UDV ou un ou l'autre de ses ingrédients actifs n'a été observé.

**BROMURE D'IPRATROPIUM**

Études de doses uniques

| **VALEUR DE $DL_{50}$ POUR L'IPRATROPIUM** | | | |
|---|---|---|---|
| **Espèces** | **Sexe** | **Voie** | **$DL_{50}$ (mg/kg)** |
| Souris | | i.v. | 13,5 |
| Souris | M | i.v. | 12,3 |
| Souris | F | i.v. | 15,0 |
| Souris | | s.c. | 322 |
| Souris | | s.c. | 300 |
| Souris | | orale | 2010 |
| Souris | | orale | 1038 |
| Rat | | i.v. | 15,8 |
| Rat | | s.c. | 1500 |
| Rat | | orale | >4000 |
| Rat | | orale | 1722 |

Les signes de toxicité ont été l'apathie, une mobilité réduite, l'ataxie, une paralysie du muscle squelettique, des convulsions cloniques et des décès causés par une insuffisance respiratoire. Les signes toxiques ont persisté pendant 3 heures à la suite de l'administration intraveineuse et pendant 8 jours suivant l'administration orale.

Des études sur la tolérance de doses uniques ont été effectuées chez des chiens. Aucun décès n'a été constaté pour des doses orales allant jusqu'à 400 mg/kg ou jusqu'à 50 mg/kg par voie sous-cutanée. Les signes de toxicité ont été la mydriase, une sécheresse des muqueuses buccale, nasale et optique, des vomissements, l'ataxie, une accélération de la fréquence cardiaque, une baisse de la température corporelle et le décès par insuffisance respiratoire.

Dans une étude sur la toxicité de doses uniques, des solutions de bromure d'ipratropium à 4 et à 8 % ont été administrées par inhalation à des cobayes. Aucun signe toxique ne s'est manifesté avec la solution à 4 %. Toutefois, la solution à 8 % (environ 200 mg/kg de bromure d'ipratropium) a provoqué la mort des animaux 5 heures après l'administration.

Des chiens normaux anesthésiés et hypoventilés ont toléré des doses allant jusqu'à 200 bouffées (4 mg) de bromure d'ipratropium sans changement sur l'ECG et sans provoquer d'insuffisance cardiaque. Des diminutions de la fréquence cardiaque ont toutefois été observées. Des résultats semblables ont été notés chez des chiens recevant du bromure d'ipratropium en perfusion intraveineuse (à un rythme de 10 mg/kg/minute) allant jusqu'à 1550 mg/kg ou 1000 mg/kg en plus de 200 bouffées de placebo en inhalateur. Des baisses de la tension artérielle ont été également observées au cours de ces essais.

Une étude sur la tolérance de doses uniques a été effectuée chez des rats avec des doses allant jusqu'à 160 bouffées (3,2 mg) de bromure d'ipratropium en inhalateur. Aucun décès n'a été constaté.

Études de doses multiples

*Voie orale :*

Une étude sur la toxicité de doses multiples d'une durée de 9 semaines a été effectuée chez des rats. L'administration de 10, 100 et 500 mg/kg n'a donné aucune découverte pathologique sauf une baisse dans l'ingestion de nourriture et dans celle du taux de croissance en fonction de la dose administrée.

Dans une autre étude d'une durée totale de 4 semaines, on a administré à des chiens des doses de 3, 30 et 150 mg/kg (pendant 3 semaines) et 300 mg/kg durant la quatrième semaine. Les effets suivants ont été constatés à la suite de l'administration des doses moyennes et des doses élevées : la mydriase, une inhibition de la sécrétion lacrymale et salivaire, une inflammation trachéale et oculaire, une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids. Trois chiens, sur un total de 6 sont décédés lorsque la dose a été portée de 150 à 300 mg/kg.

Une étude complémentaire chez les chiens d'une durée de 13 semaines, au cours de laquelle on a administré des doses de 1,5, 3,0 et 15 mg/kg n'a révélé aucune modification pathologique sauf une inhibition de la sécrétion lacrymale associée à une kératoconjonctivite et à une sécheresse buccale. Ces effets étaient reliés à la dose administrée.

*Voie sous-cutanée :*

Des rats ont reçu en injection sous-cutanée des doses de 1, 10 et 100 mg/kg. Un décès a été constaté à la suite d'un iléus paralytique parmi le groupe recevant la dose de 10 mg/kg. Des modifications de type inflammatoire ont été observées au point d'injection.

Une étude de 4 semaines chez des chiens recevant des doses de 10, 20 et 30 mg/kg (et 40 mg/kg durant les 5 derniers jours) a révélé les effets suivants : sécheresse des muqueuses buccale et nasale, mydriase, conjonctivite et kératite associées à une diminution des sécrétions lacrymales. Une réduction dans la consommation alimentaire et une perte de poids ont également été

observées. Un des chiens parmi le groupe recevant la forte dose est décédé. L'examen des viscères a révélé des signes de lésions hépatiques chez deux chiens ayant reçu les fortes doses, ainsi qu'une réduction du poids de leurs testicules. Ce dernier phénomène n'a pas été constaté lors d'études subséquentes.

*Administration par inhalation :*
Douze rats ont été exposés à du bromure d'ipratropium en aérosol à des teneurs de 11,5 µg/L pendant 1 heure, 4 fois par jour durant une période de 7 jours. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

Dans une autre étude, l'administration du bromure d'ipratropium à des doses de 128, 256 et 384 µg par rat, par jour pendant 30 jours n'a montré aucun signe de toxicité sauf une réaction inflammatoire de faible intensité et des zones de fibrose et d'hémorragie localisées au mésométrium chez 2 des 9 femelles du groupe recevant les fortes doses. Ce phénomène n'a pas été observé au cours d'études subséquentes.

Quatre singes rhésus ont reçu en inhalation 500 µg de bromure d'ipratropium, deux fois par jour (dose totale de 1 mg/jour) pendant 7 jours. Aucun signe de toxicité provoquée par le médicament n'a été constaté.

Dans une autre étude, un groupe de singes rhésus a reçu en inhalation des doses de bromure d'ipratropium de 200, 400 et 800 µg/jour pendant 6 semaines. Les tests comprenaient des mesures du taux de transport muco-ciliaire et du battement ciliaire. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été constaté.

*Voie orale :*
Deux études, l'une d'une durée de 6 mois et l'autre de 12 mois ont été effectuées chez des rats recevant des doses de 6, 30 et 150 mg/kg. Cette dernière dose a été augmentée subséquemment à 200 mg/kg après la 14$^{e}$ semaine. Des diminutions de la consommation alimentaire et des taux de croissance ont été observées chez le groupe recevant les doses les plus élevées. Dans ce même groupe, on a constaté une certaine constipation, directement reliée à la dose administrée et ayant même causée une coprostase grave et une dilatation des intestins. Une hépatose toxique a également été observée chez quelques animaux du groupe recevant les doses élevées.

Du bromure d'ipratropium a été administré à des chiens aux doses de 1,5, 3,0, 15,0 et 75,0 mg/kg pendant un an. Une diminution de la croissance du poids corporel a été constatée chez les animaux recevant les doses les plus élevées. Une consommation alimentaire réduite a été notée chez les chiens recevant une dose de 3 mg/kg et plus. Des vomissements ont été rapportés chez tous les groupes traités. On a observé une réduction en fonction de la dose (3 mg/kg et plus) des sécrétions nasale, buccale et lacrymale, cette dernière dégénérant en kératoconjonctivite. Des taux plus élevés de SGPT et de SGOT (15 et 75 mg/kg) ainsi que de phosphatase alcaline (75 mg/kg) ont été enregistrés. Une nécrose gastrique localisée a été constatée chez 2 chiens recevant la dose la plus élevée. On a également observé une dégénérescence graisseuse du foie, non proportionnelle à la dose administrée et variant d'un animal à l'autre.

*Inhalation :*
Une étude d'une durée de 6 mois a été effectuée chez des rats recevant des doses de 128, 256 et 384 µg par jour. On a effectué des mesures sur la fréquence du battement ciliaire, la mécanique respiratoire et des gaz du sang. La seule donnée manifeste a été une diminution du taux de croissance reliée à la dose administrée chez les animaux mâles.

Une étude d'une durée de 6 mois sur la toxicité a été effectuée chez des singes rhésus suivant l'administration par inhalation de doses quotidiennes de 20, 800 et 1600 µg. Tous les résultats ont été négatifs, y compris les mesures de la mécanique respiratoire, de la fréquence du battement ciliaire et des gaz du sang.

Mutagénicité

Afin de déterminer tout effet mutagène possible du bromure d'ipratropium, trois tests d'Ames, un test sur le micronucléus chez les souris, une étude cytogénétique chez des hamsters chinois et une épreuve létale dominante chez des souris ont été effectués. Deux de ces tests ont été positifs (un test d'Ames et l'étude sur le micronucléus). Cependant, ils ont apparemment été jugés faux puisqu'il a été impossible de retrouver les mêmes résultats à la suite d'une expérimentation subséquente poussée. L'étude cytogénétique a révélé une augmentation du nombre des divisions des chromatides reliée à la dose administrée. Néanmoins, aucune autre aberration n'a été observée. La véritable signification de ce phénomène n'est pas connue. Tous les autres tests étaient négatifs.

Pouvoir carcinogène

Le bromure d'ipratropium a été évalué séparément pour en déterminer les propriétés néoplasiques dans le cadre de plusieurs études sur le pouvoir carcinogène. Des études sur le pouvoir carcinogène ont été effectuées chez des souris (pendant 107 semaines) et chez des rats (pendant 114 semaines) avec des doses orales allant jusqu'à 6 mg/kg. Ces études ont démontré que l'administration de doses orales de bromure d'ipratropium ne provoque aucun effet carcinogène chez des souris et des rats.

Génotoxicité

Le bromure d'ipratropium a fait l'objet de nombreux tests *in vivo* et *in vitro* sur la génotoxicité qui n'ont révélé aucun signe de propriétés mutagènes.

Études sur la reproduction

Trois études tératologiques ont été effectuées, la première chez des souris avec des doses orales de 2 et 10 mg/kg et les deux autres chez des rats avec des doses de 2 et 10 mg/kg et de 10 et 20 mg/kg. Aucune étude ne révéla d'anomalies fœtales imputables au médicament.

Une étude semblable a été effectuée chez des lapins recevant du bromure d'ipratropium par voie orale à des doses de 2 et 10 mg/kg. Aucun effet tératogène ni embryotoxique n'a été constaté.

Une étude tératologique chez des lapins recevant en inhalation des doses de 0,3, 0,9 et 1,8 mg/kg n'a révélé aucun effet nuisible sur les paramètres relatifs aux portées ni aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Une étude sur la fertilité a été effectuée chez des rats recevant des doses orales de 5, 10 et 500 mg/kg administrées au cours des 60 jours précédant la gestation et au début de la gestation. Chez 8 des 20 couples, il y a eu un retard de fertilité suivant l'administration d'une dose de 500 mg/kg. Cette dose a provoqué une fausse grossesse chez 5 des 20 femelles. En outre, le taux de conception a été réduit chez 75 % des femelles recevant cette même dose. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé.

Outre ces observations, les études menées avec le sulfate de salbutamol et le bromure d'ipratropium n'ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans la marge de toxicité maternelle.

**SALBUTAMOL**

Études de doses uniques

| **ESPÈCES** | **(n)** | **$DL_{50}$ ORALE** | **ESPÈCES** | **(n)** | **$DL_{50}$ I.V.** |
|---|---|---|---|---|---|
| Souris | (10) | > 2000 mg/kg | Souris | (10) | 72 mg/kg |
| Rat | (10) | > 2000 mg/ kg | Rat | (10) | 60 mg/kg |
| | **(n)** | $DL_{50}$ INTRAPÉRITONÉALE CHEZ LE RAT | | | |
| Nouveau-né | (155) | 216 mg/kg | | | |
| Nouvellement sevré | (100) | 524 mg/kg | | | |
| Deux semaines | (90) | 437 mg/kg | | | |
| Légende : (n) - Nombre d'animaux | | | | | |

La fréquence respiratoire chez les animaux traités au salbutamol a d'abord augmenté, puis la respiration est devenue anormalement lente et profonde. La mort, précédée de convulsions et de cyanose, est généralement survenue dans les quatre heures qui ont suivi l'administration du médicament.

Lapins, chats et chiens ont tous survécu à une dose orale unique de 50 mg/kg de salbutamol.

Études de doses multiples

*Toxicité subaiguë (quatre mois)*

Des rats ont reçu, deux fois par jour, des doses de salbutamol par voie orale croissant de 0,5 mg/kg jusqu'à 25 mg/kg. Aucune modification hématologique significative n'a été enregistrée, sauf une légère augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les valeurs de l'azote uréique sanguin et de l'activité SGOT étaient élevées; celles du glucose sanguin et des protéines plasmatiques sont demeurées inchangées. Aux doses élevées, les hypophyses contenaient une plus grande quantité de matériel PAS-positif dans la fente hypophysaire.

Des chiens ont reçu, deux fois par jour, per os, des doses croissant de 0,05 mg/kg jusqu'à 12,5 mg/kg. La vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a diminué, particulièrement aux doses élevées. Le nombre de leucocytes a diminué après seize semaines de traitement, quelle que soit la dose. Le nombre de plaquettes a augmenté après huit semaines, à la plus forte dose. Aucun des paramètres biochimiques n'a été modifié. Le seul changement histologique significatif a été l'apparition de corps amylacés dans l'estomac, attribuable à un trouble de sécrétion du mucus. L'inhalation de 1000 µg de salbutamol en aérosol deux fois par jour pendant 3 mois n'a entraîné aucune modification morphologique des poumons, de la trachée, des ganglions lymphatiques, du foie ou du cœur.

*Toxicité à long terme*

Cinquante rates Charles River CD albinos ont reçu, per os, 2, 10 et 50 mg/kg/jour de salbutamol, pendant 104 semaines; cinquante rates Charles River CD Sprague-Dawley, 20 mg/kg/jour, pendant 50 semaines; et cinquante rates Charles River Long-Evans, 20 mg/kg/jour, pendant 96 semaines. Ces études ont révélé que l'incidence du léiomyome du mésovarium est liée à la dose. Chez la souris, aucune tumeur de ce genre n'a été observée.

Mutagénicité

Des tests *in vitro* utilisant quatre microorganismes différents n'ont révélé aucun pouvoir mutagène.

Pouvoir carcinogène

Les propriétés néoplasiques du sulfate de salbutamol et du bromure d'ipratropium ont fait l'objet d'évaluations distinctes dans le cadre de plusieurs études sur le pouvoir carcinogène. L'administration orale de sulfate de salbutamol à des doses plus de 20 fois la dose quotidienne maximale par inhalation recommandée chez les humains a entraîné une augmentation de l'incidence de léiomyome du mésovarium chez les rats, mais pas chez les souris, les hamsters ni les chiens. L'apparition de léiomyomes pouvait être évitée avec l'administration simultanée de bêta-bloquants. Ces effets ont été observés chez certaines espèces seulement et n'ont donc aucune pertinence clinique, et ne justifient ainsi aucune restriction de l'emploi clinique du sulfate de salbutamol.

Études sur la reproduction

Le salbutamol s'est révélé tératogène chez les souris après l'administration de doses correspondant à 14 fois la dose en aérosol pour les humains; après l'administration de doses sous-cutanées correspondant à 0,2 fois la dose orale maximum pour les humains (enfant d'un poids de 21 kg); et après l'administration de doses sous-cutanées correspondant à 0,4 fois la dose orale maximum pour les humains.

L’administration sous-cutanée de doses élevées de sulfate de salbutamol a provoqué des fissures palatines chez des souris à des doses correspondant à la dose quotidienne maximale par inhalation recommandée chez l’humain ($mg/m^2$). Cependant, ce phénomène est bien connu et se manifeste aussi après l’administration d’autres agents bêta-agonistes. On suppose dès lors que cet effet est causé par une augmentation du taux de corticostérone chez la mère et peut être considéré comme une conséquence du stress généralisé et n’ayant aucune pertinence pour les autres espèces. Outre ces observations, les études menées avec le sulfate de salbutamol n’ont révélé que des effets marginaux sur les embryons, les fœtus et les nouveau-nés, et ce, seulement dans la marge de toxicité maternelle.

Chez le rat, l'administration, par voie orale, de 0,5, 2,32, 10,75 et 50 mg/kg/jour pendant toute la période de gestation n'a provoqué aucune anomalie significative chez les fœtus. À la plus forte dose, cependant, il y a eu augmentation de la mortalité néonatale. Des études sur la fonction reproductrice des rats n'ont révélé aucune atteinte à la fertilité.

Le salbutamol n'a occasionné aucun effet indésirable chez des lapines Stride Dutch qui ont reçu, per os, pendant toute leur gestation, des doses de 0,5, 2,32 et 10,75 mg/kg/jour. À la dose de 50 mg/kg/jour, soit l'équivalent de 2800 fois la dose maximale par inhalation, un cranioschisis a été observé chez 7 des 19 fœtus (soit 37 %).

Génotoxicité

Le sulfate de salbutamol a fait l’objet de nombreux tests *in vivo* et *in vitro* sur la génotoxicité qui n’ont révélé aucun signe de propriétés mutagènes.

## RÉFÉRENCES


1. Gross N.J., and Skorodin M.S.Anticholinergic, Antimuscarinic Bronchodilators. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129:856-870.

2. Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R., et al.Nebulised Anticholinergic and Sympathomimetic Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Airways Disease in the Emergency Room. Am. J. Med. 1987; 82:59-64.

3. Brown I.G., Chan C.S., Kelly C.A., et al. Assessment of the Clinical Usefulness of Nebulised Ipratropium Bromide in Patients with Chronic Airflow Limitation. Thorax 1984; 39:4:272-276

4. Georgopoulos D, Wong D and Anthonisen N.R. Tolerance to $\beta_2$-Agonists in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest 1990; 97:280-84.

5. Leitch AG et al. Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. Br.Med.J. 1976; 1: 365-7.

6. Tabachnick IIA. A summary of the pharmacology and toxicology of albuterol (Proventil). Ann Allergy 1981;47:379-383.

7. Ipratropium bromide. In: Martindale: the complete drug reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press, 787 (2005).

8. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis 1986;134(6):1289-1314.

9. Racké K, Matthiesen S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. Pulm-Pharmacol-Ther, 2004, vol17, no. 4, 181-198.

10. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC. Dijkman JH, Sterk PJ, The protective effect of a beta2-agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. Thorax 1991;46:9-14.

11. Ensing K, Zeeuw RA de, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJG. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration.. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36(2):189-194.

12. Ensinger HA, Wahl D, Brantl V. Radioreceptor assay for determination of the antimuscarinic drug ipratropium bromide in man. Eur J Clin Pharmacol 33, 459 - 462 (1987).

13. Mizuma T, Kawashima K, Sakai S, Sakaguchi S, Hayashi M. Differentiation of organ availability by sequential and simultaneous analyses: intestinal conjugative metabolism impacts on intestinal availability in humans. J Pharm Sci 94 (3), 571 - 575 (2005).

14. Morgan DJ, Paull JD, Richmond BH, Wilson-Evered E, Ziccone SP. Pharmacokinetics of intravenous and oral salbutamol and its sulphate conjugate. Br J Clin Pharmacol 22 (5), 587 - 593 (1986).

15. Caccia S, Fong MH. Kinetics and distribution of the beta-adrenergic agonist salbutamol in rat brain. J Pharm Pharmacol 36 (3), 200 - 202 (1984).

16. Boulton DW, Fawcett JP. Enantioselective disposition of salbutamol in man following oral and intravenous administration. Br J Clin Pharmacol 41, 35 - 40 (1996).

17. Libretto SE. A review of the toxicology of salbutamol (albuterol). Arch Toxicol (1994) 68: 213-216.

18. Iida H, Kast A, Tsunenari Y, Asakura M. Corticosterone induction of cleft palate in mice dosed with orciprenaline sulfate.Teratology 1988;38:15-27.

**RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR**

# [Pr]Combivent® UDV

Bromure d'ipratropium (monohydraté) et salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol)
Solution pour inhalation

**Veuillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre COMBIVENT UDV et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de COMBIVENT UDV. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de COMBIVENT UDV.**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**À quoi sert ce médicament :**
COMBIVENT UDV est utilisé pour soulager la respiration sifflante ou l'essoufflement causés par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème).

La MPOC est une sorte de maladie pulmonaire qui rétrécit les voies respiratoires de façon permanente, rendant ainsi la respiration difficile. Chez de nombreux patients, ce rétrécissement des voies respiratoires est causé par de nombreuses années de tabagisme. Chez un bon nombre de patients qui arrêtent de fumer, les symptômes sont moins apparents et l'évolution de la maladie ralentit ou cesse complètement.

**Comment agit ce médicament :**
COMBIVENT UDV est l'association de deux bronchodilatateurs : le bromure d'ipratropium (un anticholinergique) et le salbutamol (un bêta-agoniste). COMBIVENT UDV agit en décontractant les muscles entourant les bronches (voies respiratoires menant aux poumons) et vous permettant ainsi de mieux respirer.

Vous connaissez peut-être déjà un de ces bronchodilatateurs, ou peut-être même les deux, étant donné qu'ils sont déjà offerts séparément, sur ordonnance, sous le nom de bromure d'ipratropium et de salbutamol.

COMBIVENT UDV commence à agir en 5 à 15 minutes et atteint son effet maximum en 1 à 2 heures; cet effet dure pendant environ 2 autres heures avant de s'estomper. Les effets de COMBIVENT UDV sont toujours apparents 8 heures après l'inhalation.

**Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :**
Vous ne devriez pas prendre COMBIVENT UDV si vous êtes allergique au bromure d'ipratropium ou à d'autres médicaments anticholinergiques (qui renferment de l'atropine ou des dérivés de l'atropine), au sulfate de salbutamol ou à tout autre composant de COMBIVENT UDV (voir **« Ingrédients non médicinaux »**).

Vous ne devriez pas prendre COMBIVENT UDV si votre cœur bat rapidement ou de façon irrégulière ou si le volume de votre cœur est plus gros en raison de diverses affections.

**Ingrédients actifs :**
COMBIVENT UDV est une association de bromure d'ipratropium monohydraté et de sulfate de salbutamol.

**Ingrédients non médicinaux :**
Les ingrédients non médicinaux comprennent : acide chlorhydrique, eau purifiée et chlorure de sodium.

**Présentation :**
COMBIVENT UDV sous forme de flacon monodose est l'association de deux bronchodilatateurs : 0,50 mg de bromure d'ipratropium (sous forme de bromure d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) dans 2,5 mL de solution pour inhalation au moyen d'un respirateur ou d'un nébuliseur à compression.

Vous connaissez peut-être déjà un de ces bronchodilatateurs, ou peut-être même les deux, étant donné qu'ils sont déjà offerts séparément, sur ordonnance, sous le nom de ATROVENT (bromure d'ipratropium) et Ventolin® (salbutamol).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La solution est destinée à l'inhalation seulement. Ne pas l'injecter ni la boire.

Il faut éviter le contact de la bruine nébulisée avec vos yeux; un tel contact pourrait entraîner un état de cécité également appelé glaucome à angle étroit. Cette affection peut se manifester sous forme d'une douleur ou malaise oculaire, de vision trouble, d'halos visuels ou d'images colorées accompagnées de yeux rouges. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devriez obtenir immédiatement des soins médicaux. Les patients atteints de glaucome devraient utiliser des lunettes de natation ou un nébuliseur muni d'un embout buccal afin de prévenir le contact de la solution nébulisée avec les yeux.

AVANT d'utiliser COMBIVENT UDV, vous devriez mentionner à votre médecin ou pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou désirez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez d'autres problèmes de santé tels qu'une affection thyroïdienne ou surrénale, une miction difficile, une hypertrophie de la prostate, le diabète sucré, de l'hypertension ou une maladie cardiaque;
- vous avez des problèmes oculaires tels que le glaucome ou une douleur oculaire;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des gouttes pour les yeux, ou tout médicament vendu sans ordonnance;
- vous avez des réactions allergiques ou des allergies alimentaires ou médicamenteuses;
- vous avez des antécédents de convulsions (tremblements incontrôlables ou crises épileptiques);
- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou d'angor;
- vous souffrez de maladie hépatique ou rénale.

Votre médecin vous recommandera quand utiliser COMBIVENT UDV et à quelle fréquence (voir « **UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT** »). Vous devez également suivre toutes les autres directives reçues de votre médecin visant à traiter ou à surveiller votre affection.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :
- vous avez besoin de plus d'une dose du médicament pour soulager vos symptômes respiratoires;
- votre essoufflement s'aggrave;
- le médicament ne parvient pas à soulager vos symptômes aussi efficacement qu'auparavant;
- vous avez de la difficulté à respirer et une douleur thoracique;
- vous avez de la difficulté à uriner.

COMBIVENT UDV peut causer des étourdissements, une difficulté d'accommodation visuelle, une dilatation des pupilles et une vision trouble. Le cas échéant, vous ne devriez pas conduire ni faire fonctionner des machines.

L'administration de COMBIVENT UDV peut entraîner un résultat positif à des tests de dépistage de substances destinées à augmenter le rendement sportif (test de dopage).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Ne pas mélanger COMBIVENT UDV avec d'autres médicaments dans le même nébuliseur.**

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec COMBIVENT UDV :
- digitale;
- autres anticholinergiques comme le bromure d'ipratropium, et d'autres bêta$_2$-agonistes comme le salbutamol, ingrédients actifs de COMBIVENT UDV;
- bêta-bloquants, comme le propranolol.

Il faut faire preuve de précaution lorsque COMBIVENT UDV est utilisé avec les médicaments suivants en raison d'effets additifs possibles :

- dérivés de la xanthine tels que la théophylline;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase tels que l'isocarboxazide;
- antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline;
- épinéphrine;
- certains diurétiques tels que le furosémide et l'hydrochlorothiazide.

## UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

COMBIVENT UDV a été prescrit pour traiter votre affection. NE PAS donner ce médicament à une autre personne. Utiliser toujours COMBIVENT UDV conformément aux directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

COMBIVENT UDV en flacons monodose doit être utilisé à des fins d'inhalation seulement et ne doit pas être administré par voie orale ni parentérale. COMBIVENT UDV ne devrait être utilisé qu'avec un nébuliseur en bon état de fonctionnement et entretenu régulièrement ou au moyen d'un respirateur à pression positive intermittente. Avant d'amorcer le traitement, vous devez bien connaître le mode d'emploi et d'entretien de votre nébuliseur. Il n'est pas nécessaire de diluer le contenu des flacons monodose avant la nébulisation.

Non recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

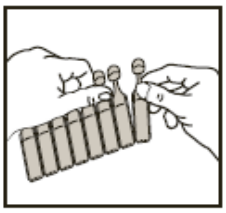
**Dose habituelle pour les adultes :**

La posologie recommandée est d'un flacon monodose (0,50 mg de bromure d'ipratropium (sous forme de bromure d'ipratropium monohydraté) et 2,5 mg de salbutamol (sous forme de sulfate de salbutamol) dans 2,5 mL) trois à quatre fois par jour.

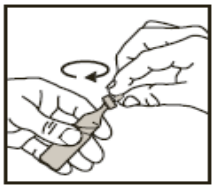
Si vos symptômes respiratoires ne sont pas soulagés après l'utilisation d'un flacon monodose, il pourrait être nécessaire d'inhaler le contenu d'un autre flacon monodose. Le cas échéant, vous devriez communiquer avec votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus près de chez vous.

Votre médecin ou votre pharmacien vous dira comment préparer votre solution COMBIVENT UDV pour inhalation. Votre médecin ou votre pharmacien vous recommandera peut-être d'utiliser une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour diluer la solution COMBIVENT UDV. Si vous devez diluer la solution COMBIVENT UDV, vous devez le faire immédiatement avant d'utiliser la solution. Au besoin, les doses peuvent être diluées avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ne contenant aucun agent de conservation pour obtenir un volume total de 3 à 5 mL, et utilisées immédiatement. Jeter toute solution non utilisée. Nébuliser pendant 10 à 15 minutes à un débit gazeux de 6 à 10 L/min. Répéter le traitement aux six heures si nécessaire.

Lire et suivre attentivement les directives ci-dessous :

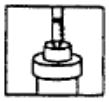


1. Ouvrez le sachet en papier d'aluminium et détachez un flacon en plastique de la bande en le tirant fermement.

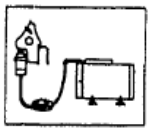


2. Pour ouvrir le flacon, enlevez le capuchon en tournant. Il est important d'utiliser le contenu du flacon le plus tôt possible après son ouverture.

3. Exprimez le contenu du flacon dans la chambre de votre nébuliseur. Si votre médecin vous a recommandé de ne pas utiliser tout le contenu du flacon, utilisez une seringue pour prélever la dose prescrite. Le reste de la solution dans le flacon doit être jeté.



4. Avec la seringue, ajoutez à la chambre la quantité de solution de chlorure de sodium recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.



5. Agitez doucement la chambre de nébulisation et raccordez-la à l'embout buccal ou au masque facial. Raccordez le tube du nébuliseur à la pompe à air ou à oxygène, puis inhalez.

6. Inspirez tranquillement et profondément par le masque facial ou l'embout buccal jusqu'à ce qu'aucune vaporisation ne se forme dans la chambre du nébuliseur. Ce procédé prend habituellement 10 à 15 minutes. <u>Il est très important</u> de placer le masque facial de façon à ce qu'aucune vaporisation n'entre en contact avec les yeux.

7. Suivez les directives fournies par les fabricants de nébuliseurs et de pompes à air pour le mode d'emploi et l'entretien de ces mécanismes. Gardez le nébuliseur, le tube du nébuliseur et le masque facial propres afin de minimiser les risques de contamination microbienne.

Vous devez utiliser le contenu du flacon dès qu'il est ouvert et utiliser un nouveau flacon chaque fois afin de prévenir toute contamination (croissance de microorganismes nocifs). Jetez tout flacon monodose ouvert, endommagé ou à contenu partiel.

Ne mélangez pas COMBIVENT UDV à d'autres médicaments dans le même nébuliseur.

**<u>Surdosage :</u>**

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, le centre anti-poisons de votre région ou rendez-vous au service de l'urgence de l'hôpital le plus près.

**<u>Omission de dose :</u>**
Si vous oubliez de prendre une dose et ne présentez aucun symptôme, veuillez prendre la prochaine dose régulière comme d'habitude. Si vous oubliez de prendre une dose et présentez des symptômes respiratoires, veuillez prendre la dose omise et reprendre par la suite l'horaire de traitement habituel.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- respiration sifflante après l'inhalation;
- mal de tête, étourdissements;
- nausées (mal de cœur), problèmes digestifs comme la constipation, la diarrhée et les vomissements;
- troubles musculaires tels que crampes, faiblesse, douleur, sensation de faiblesse, tremblements;
- nervosité;
- trouble mental;
- anomalies au niveau du timbre de la voix;
- augmentation de la sudation;
- bronchite et infection des voies respiratoires supérieures (rhume);
- irritation de la gorge, toux, sécheresse de la bouche ou de la gorge, mauvais goût dans la bouche (vous pouvez sucer un bonbon ou vous rincer la bouche).

Consultez votre médecin si la sécheresse de la bouche ou le mauvais goût persistent, ou si vous êtes constipé pendant une période prolongée.

COMBIVENT UDV contient un bêta-agoniste et la prise d'un autre bêta-agoniste (fénotérol, salbutamol, etc.) pourrait avoir des effets indésirables sur le cœur, les poumons et la circulation sanguine. Par conséquent, ne pas prendre d'autres bronchodilatateurs pour inhalation avec COMBIVENT UDV, à moins d'avis contraire de votre médecin ou pharmacien.

Cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous avez une respiration sifflante ou toute autre difficulté respiratoire;
- vous avez une réaction allergique, pouvant se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons et une urticaire. Dans les cas graves, les signes incluent un œdème de la langue, des lèvres et du visage, une difficulté soudaine à respirer et une baisse de la tension artérielle.

COMBIVENT UDV peut causer des résultats anormaux à des tests sanguins visant à détecter une hypokaliémie et/ou une acidocétose. Votre médecin décidera si des tests sanguins doivent être effectués et en interprétera les résultats.

Si vous avez des questions concernant COMBIVENT UDV ou votre nébuliseur, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE**

| Symptôme / Effet | | Parlez-en avec votre médecin ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|---|---|---|---|---|
| | | Si grave seulement | Dans tous les cas | |
| **Peu courant** | **Bronchospasme :** respiration sifflante plus prononcée ou oppression thoracique, difficulté à respirer, quintes de toux | | | √ |
| | **Essoufflement** | | | √ |
| | **Hypotension ou hypertension, changements de la tension artérielle :** étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère | | | √ |
| | **Éruption cutanée** | | | √ |
| **Rare** | **Réaction allergique :** éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, sensation d'étranglement due à l'enflure des muscles entourant les cordes vocales | | | √ |
| | **Battement de cœur rapide ou irrégulier / douleur thoracique** | | | √ |
| | **Troubles oculaires :** vision trouble, douleur oculaire, halos ou images colorées, œdème de la cornée, pression intra-oculaire (glaucome), dilatation des pupilles, œdème des vaisseaux sanguins de la conjonctive (couche externe des yeux et surface interne des paupières) | | | √ |
| | **Rétention urinaire, miction difficile ou douloureuse** | | | √ |
| | **Douleur, faiblesse, ou spasmes musculaires; paralysie** | | | √ |
| | **Ischémie myocardique :** diminution de l'irrigation sanguine dans le muscle cardiaque causant l'angine (douleur thoracique), esssoufflement, ou crise cardiaque | | | √ |
| | **Angor :** douleur à la poitrine | | | √ |
| | **Faible concentration de potassium dans le sang :** battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise | | | √ |

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par COMBIVENT UDV, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.***

## ENTREPOSAGE

Les flacons monodose de COMBIVENT UDV devraient être gardés à la température de la pièce (15 à 25 °C). Les flacons devraient être protégés de la chaleur et de la lumière. Ne pas utiliser si la solution est décolorée. Garder hors de la portée des enfants.

Jetez tout flacon monodose ouvert, endommagé ou à contenu partiel.

**RAPPORT D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez rapporter toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :**

---

**• En ligne à : www.santecanada.gc.ca/medeffet**
**• Par téléphone (numéro sans frais) au : 1-866-234-2345**
**• En remplissant le formulaire de rapport de Canada Vigilance et en le soumettant par :**
**- Télécopieur (numéro sans frais) au : 1-866-678-6789; ou**
**- Courrier à : Programme Canada Vigilance**
**Santé Canada**
**Localisateur postal 0701E**
**Ottawa (Ontario)**
**K1A 0K9**

**Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport de Canada Vigilance et les directives relatives au rapport de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet[MC] à : www.santecanada.gc.ca/medeffet**

***REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements au sujet de la prise en charge d'effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.***

## POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : http://www.boehringer-ingelheim.ca ou en communiquant avec la compagnie, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1 800 263-5103, poste 84633 (Information médicale). Visitez notre site Web pour obtenir l'information la plus récente.

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

Dernière révision : 7 mai 2014